

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP01/05542

151

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu  
Aoyama & Partners  
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-  
chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

## NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 26 September 2001 (26.09.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference 662545	
International application No. PCT/JP01/05542	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	International filing date (day/month/year) 28 June 2001 (28.06.01)  Priority date (day/month/year) 29 June 2000 (29.06.00)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 June 2000 (29.06.00)	2000-195804	JP	17 Augu 2001 (17.08.01)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Form PCT/IB/304 (July 1998)

Authorized officer

Tessadel PAMPLIEGA *[Signature]*

Telephone No. (41-22) 338.83.38

004319449

外国方式

## PATENT COOPERATION TREATY

WO 02/00228  
PCT/JP01/05542

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

AOYAMA, Tamotsu  
Aoyama & Partners  
IMP Building, 3-7, Shiromi 1-  
chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 03 January 2002 (03.01.02)		
Applicant's or agent's file reference 662545		
<b>IMPORTANT NOTICE</b>		
International application No. PCT/JP01/05542	International filing date (day/month/year) 28 June 2001 (28.06.01)	Priority date (day/month/year) 29 June 2000 (29.06.00)
Applicant ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:  
KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EC,  
EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,  
MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
03 January 2002 (03.01.02) under No. WO 02/00228

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and the PCT Applicant's Guide, Volume II.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 Form PCT/IB/308 (April 2001)	Authorized officer  J. Zahra  Telephone No. (41-22) 338.91.11
--	---

4558432

外国方式

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 662545	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP01/05542	国際出願日 (日.月.年) 28.06.01	優先日 (日.月.年) 29.06.00
出願人(氏名又は名称) ロート製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 27/02,  
G02C7/04, 13/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 27/02,  
G02C7/04, 13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 254413 A2 (Matsuo, Yoshiaki) 27. 1月. 1988 (27. 01. 88) CLAIMS 17, 18 & JP 63-112521 A	1-6, 10-16
X	EP 89815 A1 (Haladt, Sterling Joel) 28. 9月. 1983 (28. 09. 83)	1-8, 10-17
Y	全文 & JP 58-219125 A & US 4452818 A	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 09. 01

国際調査報告の発送日

02.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4 C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/3426 A1 (Duke University) 8. 2月. 1996 (08. 02. 96) page 2 line 3, page 4 line 25 & JP 10-503489 A	9
Y	JP 2000-175595 A (古谷 雄啓) 27. 6月. 2000 (27. 06. 00) 第【0013】段落, 第【0028】段落 (ファミリーなし)	9

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年1月3日 (03.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/00228 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02, G02C 7/04, 13/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05542
- (22) 国際出願日: 2001年6月28日 (28.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-195804 2000年6月29日 (29.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西原 亨 (NISHIHARA, Toru) [JP/JP], 副島義臣 (SOEJIMA, Yoshiomi) [JP/JP], 車田寿樹 (KURUMADA, Toshiki) [JP/JP]; 〒544-8666 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OXYGEN-CONTAINING OPHTHALMIC COMPOSITION

(54) 発明の名称: 酸素含有眼科用組成物

(57) Abstract: An oxygen-rich ophthalmic composition which contains oxygen and/or an oxygen donor and is characterized in that the amount of oxygen resulting from the oxygen and/or the oxygen donor is 10 mg or above per liter of the composition or that the oxygen content of the composition is at least 90 % of the saturation dissolved oxygen. This composition is useful in the prevention, amelioration or treatment of diseases and disorders of the eye (particularly cornea) resulting from hypoxia.

(57) 要約:

酸素及び/又は酸素供与物質を含有し、酸素及び/又は酸素供与物質中の酸素量が眼科用組成物1Lに対し10mg以上であること、又は飽和溶存酸素濃度の90%以上の酸素を含有することを特徴とする酸素リッチな眼科用組成物であり、低酸素に起因する眼、特に角膜の疾患、障害の予防、緩和又は治療に有用である。

WO 02/00228 A1

## 明 細 書

### 酸素含有眼科用組成物

#### 技術分野

- 5       本発明は、酸素含有量を高めた眼科用組成物に関する。さらに詳しくは、  
本発明は、低酸素に伴う眼疾患の予防又は治療用の組成物に関する。

#### 背景技術

- 10       大多数の生体組織や器官は、その機能に不可欠である酸素を循環血液から  
供給されているが、角膜の場合、血管が存在しないので主に涙液から酸素を  
供給されている。しかし、涙液中の酸素は、一部は結膜輪部血管から供給さ  
れ、また一部は大気中の酸素が涙液中に溶解したものであり、涙液からの酸  
素供給は外的及び内的要因により影響を受ける。角結膜が低酸素状態になる  
と、まず充血症状や角膜浮腫(角膜膨張)などの障害が起こり、長期的には、  
15       角膜への血管浸潤、点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性  
角膜上皮浮腫、角膜浸潤又は角膜内皮障害等の様々な眼疾患が起りうる。従  
って、眼、特に角膜を正常に維持する上で酸素の安定的な供給が必須である。

- 裸眼の状態では、角膜の表面は涙液の膜(涙膜(tear film))で覆われて  
いる。涙液中の溶存酸素量は酸素分圧で表すことができ、涙液の酸素分圧は  
20       開瞼時には、約155 mmHg、閉瞼時には55 mmHgと報告されている(日  
本コンタクトレンズ学会誌29:23-30、1987)。角膜は涙液の酸  
素分圧に応じて、涙液中の溶存酸素を取り込む。涙液量が減少すると溶存酸  
素の総量が少なくなり、角膜は必要とする酸素を十分に得ることができない。  
涙液量の減少は、涙液分泌不全をきたす眼科的疾患、加齢等による涙液分泌  
25       の低下、空調の不備による環境湿度の低下、読書・コンピュータの使用・運  
転などによる長時間に及ぶ凝視等による涙液蒸発の上昇、コンタクトレンズ  
の装用などに起因する。一般に、ドライアイには、涙液の質的または量的な  
異常により引き起こされた角結膜上皮障害または眼球乾燥症候群のような疾  
患を示す場合や、涙液量が減少し目の乾燥を感じるというような症状を示す

場合がある。いずれの場合でも、ドライアイでは、涙液量の減少もしくは質的な変化により、目の表面を涙液により十分に保護することが出来なくなっており、角膜や結膜への酸素供給量が不足し、結膜や角膜に障害が起きやすく、結膜充血や角膜浮腫や角膜膨潤を生じやすい。

- 5       コンタクトレンズ装用に伴うドライアイは、瞬目時の涙液交換率の著しい低下、レンズ表面からの水分蒸発などによる。その対策としてハードコンタクトレンズの場合は、酸素透過性のないPMMA(polymethylmethacrylate)材質のレンズから、酸素透過性レンズ(RGPレンズ、 $O_2$ レンズ)に変更する、レンズを小型化してレンズの縁からの涙液交換を促進するなどの改良が行われているが、上記の問題を完全に防止できるコンタクトレンズはまだ提供されていない。一方、ソフトコンタクトレンズの場合は、通常、角膜全体を覆う大きさで、しかも眼の形に非常によく適合するよう形成されているので、レンズの縁からの涙液交換率がハードコンタクトレンズよりもさらに低く酸素不足を起こしやすい。また、レンズ表面からコンタクトレンズ内の水分が蒸発し、その結果、角膜表面の涙液量を減少させるという問題がある。しかも、ソフトコンタクトレンズと角膜との間に存在する水分全てが移動可能でないと  
10       言われており、角膜への酸素供給量の不足がさらに助長されることになる。このように、ソフトコンタクトレンズの場合、レンズ内部に含有される水分や、レンズと角膜との間の水分の移動が少なく、角膜細胞が消費した酸素を補う  
15       には時間がかかり、角膜は酸素不足の状態に陥りやすい傾向がある。

上記のように、コンタクトレンズは角膜における酸素不足に影響を及ぼしており、特に長期装用は酸素不足による角膜浮腫や血管浸潤などの角膜障害を引き起こす可能性が高い。

- 20       ドライアイやコンタクトレンズ装着時の不快感を解消するため、また、涙液を補充するために、一般に点眼剤や人工涙液を点眼する。しかし、通常の点眼剤や人工涙液では、角膜浮腫等の異常を積極的に予防又は治療するのに十分な量の酸素を角膜まで到達させることができない。



本発明は、角膜及び結膜に十分な量の酸素を供給することができ、酸素不足に起因する眼疾患や眼症状の予防、治療に有用な眼科用組成物を提供することを目的とする。

5 本発明は、角膜に十分な量の酸素を供給することができ、角膜膨潤や角膜浮腫などの角膜障害の予防、治療に有用な眼科用組成物を提供することを目的とする。

即ち、本発明は、酸素含有量を高めた眼科用組成物を提供するものである。さらに詳しくは、本発明は、

- (1) 酸素の含有量が高められている眼科用組成物、
- 10 (2) 酸素不足に起因する眼科的疾患を治療又は予防するに十分な量の溶存酸素及び/又は酸素供与物質を含有する(1)に記載の眼科用組成物、
- (3) 溶存している酸素及び/又は酸素供与物質中の酸素量が、眼科用組成物1L当り10mg以上であることを特徴とする(1)又は(2)に記載の眼科用組成物、
- 15 (4) 溶存している酸素及び/又は酸素供与物質中の酸素量が、1気圧、20℃で眼科用組成物1L当り8.84mg以上であることを特徴とする(1)又は(2)に記載の眼科用組成物、
- (5) 1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の90%以上の酸素を含有することを特徴とする(1)又は(2)に記載の眼科用組成物、
- 20 (6) 点眼剤、洗眼剤又はコンタクトレンズの装着剤である(1)～(5)のいずれかに記載の眼科用組成物、
- (7) 酸素供与物質が酸素を捕捉した酸素キャリアであることを特徴とする(2)～(6)のいずれかに記載の眼科用組成物、
- (8) 酸素キャリアがフルオロカーボンである(7)に記載の眼科用組成物、
- 25 (9) 酸素キャリアが(a)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(b)修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c)ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、及び(d)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、又はポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体からなる群から選ばれる一以上の物質である(7)に記載の眼科用

組成物、

(10) さらに無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子及び活性酸素除去剤からなる群から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする(1)～(9)のいずれかに記載の眼科用組成物、

5 (11) 酸素不透過性容器又は酸素低透過性容器に保存されている(1)～(10)のいずれかに記載の眼科用組成物、

(12) 酸素透過性容器に収容され、さらに酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲されていることを特徴とする(1)～(10)のいずれかに記載の眼科用組成物、

10 (13) さらに、容器と包囲体の間に形成された空間が酸素により置換されていることを特徴とする(12)に記載の眼科用組成物、

(14) 酸素不透過性容器、酸素低透過性容器、酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体が、エチレンービニルアルコール共重合体、ポリエチレンナフタレート、ポリエチレンテレフタレートからなる群から選ばれる少なくとも1種を含有することを特徴とする(11)～(13)のいずれかに記載  
15 の眼科用組成物、

(15) 単位投与量容器包装である(11)～(14)のいずれかに記載の眼科用組成物、

(16) 点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性角膜上皮浮腫、角膜浸潤又は角膜内皮障害の予防又は治療用の(1)～(15)のいずれかに記載の眼科用組成物、及び  
20

(17) 前記(1)に記載の眼科用組成物製造用の酸素キャリアを提供するものである。

25 図面の簡単な説明

図1は、PMMAレンズを装着させたウサギに、生理食塩水を、30分毎に10回点眼し、6時間後に角膜を摘出し、HE染色(ヘマトキシリンエオジン染色)して光学顕微鏡下で観察した結果を示す、光学顕微鏡写真の模写図である。

図2は、PMMAレンズを装着させたウサギに、図1の場合と同様にして本発

明の眼科用組成物（20℃における溶存酸素量は40mg/L）を点眼した場合のウサギ角膜の光学顕微鏡写真の模写図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 5       本発明の眼科用組成物に関して、「酸素含有量を高めた」とは、組成物、中の酸素含有量が積極的（人為的）に増加されていることを意味する。換言すれば、同一条件下、通常の状態に溶存している酸素量よりも多くの酸素、即ち過剰量の酸素を含有している眼科用組成物を意味する。ここで、常温とは約15～25℃程度、常圧とは約1気圧を指す。本明細書中、本発明の酸素含有量が高められている組成物を「酸素リッチな眼科用組成物」又は、単に「酸素リッチな組成物」とも称する。
- 10

本発明の眼科用組成物は、1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の90%以上の酸素を含有することが好ましく、1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度以上の酸素を含有することがより好ましい。なお、20℃、1  
15       気圧の空気存在下では、水に対する飽和溶存酸素濃度は約8.84mg/Lであり、通常の眼科用組成物に溶存している酸素濃度は約5mg/Lである。

「酸素供与物質」とは以下に定義する酸素キャリアに酸素が捕捉された状態の物質を指す。

- 「酸素キャリア」とは、酸素を捕捉し運搬する能力を有する化合物を指す。  
20       そのようなキャリアとしては、酸素分圧の高いところでは酸素を捕捉し、酸素分圧の低いところでは酸素を放出するものが好ましい。酸素キャリアとしては、眼科的に許容されることを条件として任意の酸素供与物質を用いることができ、例えば、(a)フルオロカーボン、(b)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c)修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(d)ポルフィリン錯体  
25       もしくはそのポリマー、又は(e)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、又はポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体などの酸素運搬機能を有する化合物を挙げることができる。これらは単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

「酸素不透過性容器」とは酸素透過性がない容器を意味する。また、「酸素低透過性容器」とは酸素透過性が低い容器を意味する。そのような容器としては、高ガスバリア性素材で形成された容器、高ガスバリア性素材で構成された容器、又は高ガスバリア性素材を含有した容器などが挙げられる。高ガスバリア性素材を含有する容器の例として、本発明の効果に影響のない範囲で、例えば、ポリエチレンなどのプラスチックと高ガスバリア性素材とを多層形成したものでよい。

「酸素不透過性包囲体」又は「酸素低透過性包囲体」とは、例えば、アルミニウム箔や高ガスバリア性素材で形成された包囲体や、これらの素材で構成された包囲体、高ガスバリア性素材を含有する包囲体などが挙げられる。包囲体は、単体又は多層のフィルムであってもよい。さらに、包囲体は、ポリビニルアルコール系素材並びにポリアミド系素材のフィルムに、アルミニウム、酸化アルミニウムなどの酸化金属、又は、酸化珪素などのセラミックを蒸着コートしたもの、もしくはポリ塩化ビニリデンをコートしたもの等であってもよい。高ガスバリア性素材を含有する包囲体の例として、本発明の効果に影響のない範囲で、例えば、ポリエチレンなどのプラスチックと高ガスバリア素材とを多層形成した包囲体が挙げられる。

「酸素透過性容器」とは、酸素透過性素材で形成された容器で、酸素を透過し、高ガスバリア性素材を含まない容器を意味する。酸素透過性素材としては、例えば、テフロン、ポリスチレン、ポリエチレン又はポリプロピレンなどが挙げられる。

「高ガスバリア性素材」としては、酸素透過性がないもの又は酸素透過性が低いものが好ましい。具体的には、酸素透過量が、 $0 \sim 2000 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{MPa}$ （厚さ $20 \mu\text{m}$ 、 $20^\circ\text{C}$ 、 $65\% \text{RH}$ にて測定）のものが好ましく、 $0 \sim 500 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{MPa}$ （厚さ $20 \mu\text{m}$ 、 $20^\circ\text{C}$ 、 $65\% \text{RH}$ にて測定）のものがより好ましく、 $0 \sim 100 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{MPa}$ （厚さ $20 \mu\text{m}$ 、 $20^\circ\text{C}$ 、 $65\% \text{RH}$ にて測定）のものが特に好ましい。高ガスバリア素材としては、特に熱可塑性プラスチック材質が適当であり、具体的には、例えば、ポリアミド(ナイロン610など)、EVOH(エチレン・ビニルアルコール共重合体)、PVDC(ポリ塩化ビニリ

デン)、PEN(ポリエチレンナフタレート)、PET(ポリエチレンテレフタレート)などが挙げられる。中でも、EVOH、PET、PENが好ましい。さらに、ガスバリア性が向上したこれらの材料を延伸したものでも良い。

- 5 本発明において好ましい容器又は包囲体は、①酸素不透過性容器、②高ガスバリア性素材を含有する酸素低透過性容器、③酸素透過性容器と酸素不透過性包囲体の組み合わせ又は酸素透過性容器と酸素低透過性包囲体の組み合わせである。酸素低透過性容器又は酸素低透過性包囲体として、高ガスバリア素材のみからなるもの、ポリエチレン等のプラスチックと高ガスバリア素材とが多層形成されているもの、高ガスバリア素材を練りこんだ樹脂からなるもの等が挙げられる。
- 10

本発明の酸素リッチな眼科用組成物は、含有する酸素を角膜に到達させるに適した剤形であれば、特に限定されないが、水性製剤であることが好ましく、水性の溶液、サスペンション又はエマルジョンであることがより好ましい。特に水溶液が好ましい。

- 15 酸素及び/又は酸素供与物質を含有する本発明組成物中の酸素含有量は、組成物1L当り約8.84mg以上、好ましくは約8.84mg～225mg、さらに好ましくは約10～220mg、より好ましくは約14mg～180mg程度である。通常、組成物中に、溶存酸素及び酸素供与物質中の酸素の合計として、1L当り、10mg以上の酸素が含有されていることが好ましい。

- 20 好ましくは、1気圧、20℃において、本発明の酸素リッチな眼科用組成物は1L中に約8.84mgより多い量の酸素を含有している。さらに好ましくは、1気圧、20℃において、8.84～225mg、より好ましくは10～220mg、特に好ましくは14～180mgの酸素を含有している。

- 25 本発明の酸素リッチな眼科用組成物は、通常の眼科用組成物に比較して1.5倍以上の酸素を含有することが好ましい。

#### [酸素リッチな眼科用組成物の製造方法]

本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、組成物に過剰量の酸素を含有させるために使用される任意の方法で調製することができるが、前記の酸素キャリアに酸素を捕捉させた酸素供与物質を添加する、又は酸素ガスを過剰

に溶存させる方法により、簡便かつ好適に調製される。例えば、低温で又は/及び酸素分圧の高い雰囲気下で、酸素を溶存させることにより、常温、常圧における飽和溶存酸素濃度以上の酸素を含有する酸素リッチな眼科用組成物を製造することができる。本発明に係る酸素リッチな眼科用組成物は、製剤化工程のいずれかの工程で、例えばろ過滅菌などの公知の滅菌方法を用いて、滅菌することが好ましい。また、滅菌後は無菌的な環境のもとで、酸素リッチな眼科用組成物を製造することが好ましい。

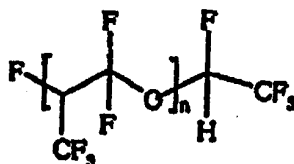
(1) 酸素供与物質含有眼科用組成物の製造

各種の酸素キャリアを用いる方法を以下に例示する。

(A) 酸素キャリアがフルオロカーボンである場合

フルオロカーボンは有機化合物の水素の一部又は全部をフッ素で置換した化合物であり、酸素運搬能力を有し、生理学的に許容できるものから選択される。フルオロカーボンは体内に吸収されても代謝されることなく呼気と共に肺から排出され得るので、生理学的に許容できる物質である。

本発明に利用可能なフルオロカーボンとしては、式(1)：



(式中、nは4を表す。)

で示されるパーフロロブチルテトラヒドロフラン( $C_8F_{16}O_6$ )、パーフルオリネイトエーテル、パーフルオロカーボン又はパーフルオロ第三アミンなどが挙げられる。これら2種以上を組み合わせてもよい。

パーフルオロカーボンとしては、例えば、パーフルオロシクロアルカン、パーフルオロアルキルシクロアルカン、又はパーフルオロアルカンなどが挙げられる。炭素数は5~20が好ましく、炭素数は9~11がより好ましい。

パーフルオロアルキルシクロアルkanはシクロアルkanの代わりに、複素環を有するものであってよく、例えば、パーフルオロメチルプロピルシクロヘキサン、パーフルオロブチルシクロヘキサン、パーフルオロトリメチルシクロヘキサン、パーフルオロエチルプロピルシクロヘキサン、パーフルオロ

5 デカリンもしくはパーフルオロメチルデカリンのようなパーフルオロ- $C_{3\sim6}$ -アルキルシクロヘキサン;パーフルオロヘキシルテトラヒドロピランの  
うなパーフルオロ- $C_{4\sim6}$ -アルキルテトラヒドロピラン;パーフルオロペン  
チルテトラヒドロフラン、パーフルオロヘキシルテトラヒドロフランもしく  
6 はパーフルオロヘブチルテトラヒドロフランのようなパーフルオロ- $C_{5\sim7}$ -  
アルキルテトラヒドロフランなどが挙げられる。

パーフルオロ第三アミンとしては、例えば、パーフルオロ第三アルキルア  
ミン、パーフルオロ- $N-C_{4\sim6}$ -アルキルピペリジン、又はパーフルオロ- $N$ -  
10  $C_{5\sim7}$ -アルキルモルホリンなどが挙げられる。炭素数は3~20が好ましく、  
炭素数は9~11が好ましい。

パーフルオロ第三アルキルアミンとしては、例えば、パーフルオロ- $N,N$ -  
ジブチルモノメチルアミン、パーフルオロ- $N,N$ -ジエチルペンチルアミ  
ン、パーフルオロ- $N,N$ -ジエチルヘキシルアミン、パーフルオロ- $N,N$ -ジ  
15 プロピルブチルアミンもしくはパーフルオロトリプロピルアミンのようなパ  
ーフルオロトリアルキルアミン;パーフルオロ- $N,N$ -ジエチルシクロヘキシ  
ルアミンのようなパーフルオロ- $N,N$ -ジアルキルシクロアルキルアミンな  
どが挙げられる。

本発明においては、酸素キャリアとしてのフルオロカーボンは生理的に許  
容しうる水性溶媒中で安定なエマルジョン、又は用時エマルジョンの形で使  
20 用するのが好ましい。例えば、フルオロカーボンに乳化剤、又は所望により  
乳化助剤、さらに所望により、塩類、アルコール類、プロピレングリコール  
等の溶解補助剤、安定剤、緩衝剤、水、もしくはpH調節剤等を、例えば蒸留  
水、生理食塩水又はPBS(リン酸緩衝生理食塩水)などのような生理的に許容  
25 される水性溶媒に添加し、公知又はそれに準ずる方法でエマルジョンを形成  
させ、眼科組成物中に分散させる。

エマルジョンの平均粒径は約0.05~約0.3 $\mu$ m程度が好ましい。

本発明組成物の製造には、市販のフルオロカーボン及びフルオロカーボン  
配合物を用いてよい。市販のフルオロカーボンとしては、インナー・リキ  
ツドFC-43、FC-75、FC-77、FC-78、FC-88(ミネソタ・マイニング・ア

ンド・マニファクチュアリング・カンパニー製)等が挙げられ、市販のフルオロカーボンエマルジョンとしては、フルオゾン<sup>(R)</sup>(ミドリ十字株式会社製)等が挙げられる。

5 また、液状フルオロカーボンを用いることもでき、それらは、例えば特開平02-271907号公報に記載された方法などの公知又はそれに準ずる方法で製造することができる。

10 フルオロカーボンに酸素キャリアとする眼科用組成物の滅菌は、フルオロカーボンエマルジョンの分散性等に影響を与えない方法で行うことが好ましい。なお、フルオロカーボンのエマルジョン又は液状フルオロカーボンは、フルオロカーボンに酸素を捕捉させる前に滅菌を行うのが好ましい。加熱滅菌の場合、フルオロカーボンが凝縮する場合があるので、これを防止するために、既知の方法(例えば、特開昭48-26912に記載の方法)で滅菌処理するとよい。

15 フルオロカーボンに酸素を捕捉させる工程は、製剤化の全工程の任意の段階で行いうるが、滅菌処理後、好ましくは無菌環境下で行うのがよい。フルオロカーボンに酸素を捕捉させるには、酸素分圧の高い雰囲気下でフルオロカーボンエマルジョンに酸素を溶存させる方法、又は酸素ガスをバブリングする方法等の公知又はそれに準ずる方法を用いることができる。

20 なお、フルオロカーボンは比重が1.5~2.5であるので、フルオロカーボンを含有する眼科用組成物は用時振盪して使用するのが好ましい。

(B) 酸素キャリアがヘモグロビンもしくはそのポリマー、又は修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー(以下、「ヘモグロビン等」という)である場合

25 ヘモグロビンは、特に限定されず、ヒトもしくは動物(特に哺乳類で具体的には牛、ブタ等)由来の赤血球や濃縮赤血球組成物を原料として、例えば特開平11-046759号公報に記載された方法など公知の方法又はそれに準ずる方法によって得ることができる。ヘモグロビンはポリマーであってもよく、該ポリマーは公知の方法又は公知の方法に準じて製造できる。

修飾ヘモグロビンとしては、例えば、ヘモグロビンをポリオキシエチレンもしくはポリエチレングリコールなどと結合して得られる修飾ヘモグロビン、



又はグルタルアルデヒドもしくはビス(3,5-ジブロモサリシル)フマレート等を架橋剤として得られる修飾ヘモグロビン、具体的には、ヘモグロビンのアルファ鎖同士を選択結合した修飾ヘモグロビンもしくはヘム緒合アルブミン等が挙げられる。ヘモグロビン等に酸素を捕捉させる方法は、公知の方法又はそれに準ずる方法で行う。

例えば、ヘモグロビン等を生理食塩水、PBS又は乳酸配合リンゲル液など当該分野で従来から使用されている溶媒に溶解させ、該溶媒の酸素分圧を高めることによって、ヘモグロビン等に酸素を捕捉させることができる。酸素分圧は眼科用組成物中に溶存させたい酸素量により調整するが、約40mmHg～約150mmHg程度が好ましい。

ヘモグロビン等を酸素キャリアとする眼科用組成物の滅菌は公知の方法で行うことができる。

本方法の場合、例えば、酸素を捕捉させたヘモグロビンを調製する際又は使用するまでの貯蔵の間に、ヘモグロビンが酸化されてメトヘモグロビンになると、酸素結合力を失い、酸素輸送能力が失われる。

このような酸素運搬能を欠くキャリアの出現は、公知の方法で抑制することができる。ヘモグロビンの酸化速度は温度、pH等に依存するので、低温及び／又はpH約6.5～9.0に維持することにより、ヘモグロビン等の酸化を抑制しうる。ヘモグロビン等を低温(約0℃～4℃程度)及び／又は一定のpH(約6.5～9.0)範囲で調製し貯蔵することが好ましい。

さらに、アスコルビン酸等の人体に無害な還元剤を添加することによっても、ヘモグロビン等の酸化を抑制できる。また、ヘモグロビン等を酵素的に還元する方法(Biochimica et Biophysica Acta 310:309 - 316、Archives of Biochemistry and Biophysics 77:478 - 492)、特定のアルコールを添加してヘモグロビン等の酸化を減少させる方法(Biotechnology and Applied Biochemistry 18:25 - 36)が既知であり、それらを用いてもよい。

また、ヘモグロビン等の酸素結合部位に適当な保護リガンドを付与してヘモグロビン等の酸化を抑制する方法も本発明で利用可能である。保護リガンドとしては、一酸化窒素(NO)等のガス状保護リガンド、又は一酸化炭素の

“誘導体”、たとえばニトロソ化合物及びイソシアニド等の非ガス状の競合リガンドが挙げられる。

本発明における酸素キャリアは、上記ヘモグロビン等を脂質小胞体に内包させたものであってもよい。

5 脂質小胞体は、形態上、多数の脂質膜からなる多重層リポソーム (Multilamellar Liposome or Vesicle (MLV))、単層からなる小さいリポソーム (Single Compartment Liposome or Small Unilamellar Vesicle (SUV))、  
10 単層からなる大きいリポソーム (Large Unilamellar Vesicle (LUV)) に分類されるが、本発明には小リポソーム (単層小胞体) が好ましい。小胞体を構成する脂質は、眼科的に許容されるものであれば任意であるが、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ホスファチジルイノシトール (PI)、リゾホスファチジルコリン (LPC)、  
15 ガングリオシド (G)、ガルジオリピン (CL)、スフィンゴミエリン (SM)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ホスファチジン酸 (PA)、もしくはホスファチジルグリセロール (PG)、又はこれらを常法に従って水素添加処理したもの等が例示される。

場合によっては、脂質に加えて、当業界で用いられる公知の物質、例えば、  
20 コレステロール (CHOL)、ジセチルホスフェイト (DCP)、ステアリルアミン (SA)、又はポリエチレングリコール (PEG) 等から選択される 1 又はそれ以上を適宜添加することができる。コレステロールは小胞体の形成、膜の安定化、及びリポソーム膜の透過度の調節のために使用できる。また、ジセチルホスフェイトは負帯電しており、ステアリルアミンは正帯電していることから、  
25 これらは電荷付与物質として、リポソームと細胞との接触の調節に使用できる。ポリエチレングリコールはリポソーム間の凝集防止のために使用できる。

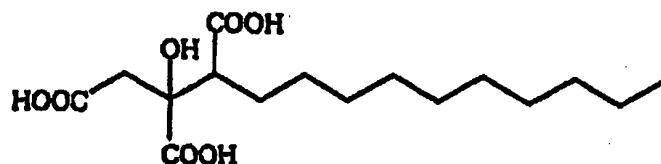
さらに、小胞体形成の際に、トコフェロール同族体を添加してもよい。トコフェロール (ビタミン E) は非特異的な抗酸化作用を持つ生体成分であり酸化防止剤として、小胞体膜又はヘモグロビンの安定性に寄与する。特に、不飽和脂質を含有する小胞体では重要な構成成分となりうる。

また、ヘモグロビン等がメトヘモグロビン等に変化することを抑制するために、メト化抑制剤を脂質小胞体内に配合することが好ましい。メト化抑制剤としては、例えば嫌気性解糖系を構成する糖類、メト化抑制前駆物質などが挙げられる。具体的には、嫌気性解糖系を構成する糖類としてはリンゴ酸が挙げられる。メト化抑制前駆物質としては、チトクロムb5、NADH-チトクロムb5還元酵素、NADH-フラビン還元酵素、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、又はグルタチオンパーオキシターゼなどの活性酵素除去物質が挙げられる。

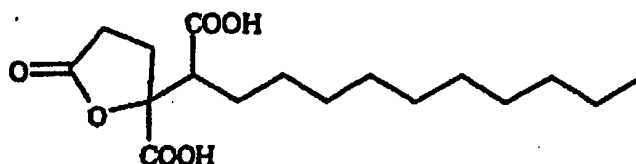
ヘモグロビンのアロステリック因子をも脂質小胞体に含ませることができる。ヘモグロビン等を脂質小胞体に内包させる場合、小胞体内の水相にヘモグロビン等を高濃度で含有させることができ、結果的に眼科用組成物の粘度や膠質浸透圧を低くできるという利点がある。しかし、精製ヘモグロビン等を内包した脂質小胞体は、酸素との親和性が赤血球よりも極めて高く、酸素との結合能力が非常に高いので、酸素分圧の低いところで酸素を放出し難く(Circulatory Shock, 31, 431(1990))、酸素運搬機能(酸素供給能)が低くなる恐れがある。そのような状態を避けるために、ヘモグロビンのアロステリック因子をヘモグロビン等と一緒に脂質小胞体に内包させることにより、低酸素分圧下でのヘモグロビン等の酸素親和性を低下させ、ヘモグロビン等含有脂質小胞体の酸素キャリアとしての能力を向上することができる。

ヘモグロビンのアロステリック因子としては、例えば、2,3-ジホスホグリセリン酸、イノシットヘキサリン酸(IHP)、ポリカルボン酸、又は縮合リン酸などが挙げられる。また、塩素イオンを陰イオンとする電解質及び有機リン酸誘導体も使用できる。塩素イオンを陰イオンとする電解質としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、もしくは塩化マグネシウムなどが挙げられ、リン酸誘導体としては、アデノシン三リン酸(ATP)、アデノシン二リン酸(ADP)、もしくはピリドキサル-5-リン酸(PLP)が挙げられる。

アロステリック因子の例として、式(2)：



で表される化合物、又は式(3)：



で表される化合物及びそれらの生理学的に許容される塩基付加塩を挙げることができる。これらの化合物(2)及び(3)はいずれも2個の不斉炭素有しているので、複数の立体異性体(ジアステレオ異性体及び光学異性体)が存在する。本発明組成物には、純粋な異性体のみならず、任意の異性体を任意の割合で混合した化合物、ラセミ体、ジアステレオ体の混合物を用いることができる。式(2)及び式(3)の化合物は単独で、あるいは任意の比率で組み合わせ使用することができる。式(2)及び式(3)の化合物の生理学的に許容できる塩基付加塩には、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、もしくはカルシウム塩等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩；アンモニウム塩；メチルアミン塩、エチルアミン塩、もしくはトリメチルアミン塩等の有機塩基の塩が挙げられる。

上記の式(2)及び式(3)で表される化合物は、公知であり、市販品から入手するか、公知の方法又はそれに準ずる方法で製造することができる。

脂質小胞体の調製法は既知であり、特に限定されない。常法に従い製造することができるが、ヘモグロビン等が、温度、光、水素イオン濃度、溶存ガス、又は金属イオン等により容易に酸素運搬機能のないメトヘモグロビンに酸化されることを考慮すると、例えば、ガラスビーズ攪拌法、コール酸除去法、逆相蒸発法、フレンチプレス法、Ca<sup>2+</sup>融合法、パールポンピング法、又は脱水-再水和法等が利用可能である。

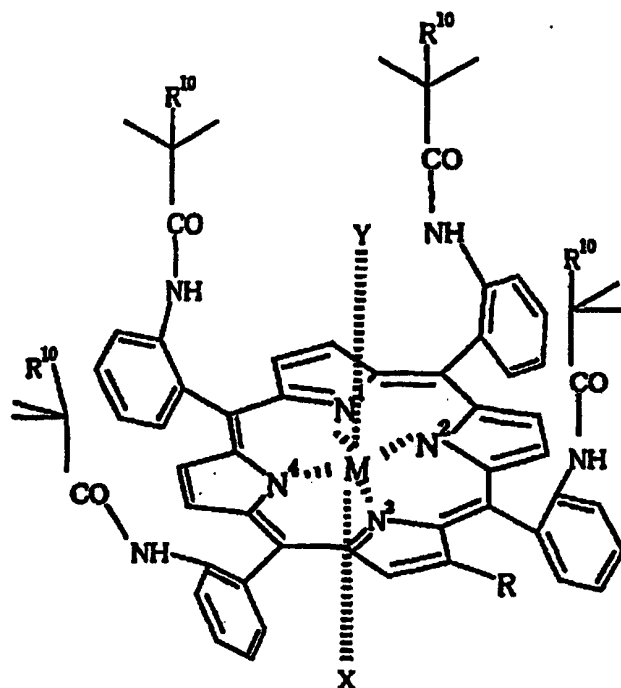
得られた小胞体を、生理食塩水、PBS又は乳酸配合リンゲル液など当該分野で従来から使用されている溶媒に溶解させ、該溶媒の酸素分圧を高めるこ

とにより、ヘモグロビン又は修飾ヘモグロビンに酸素を捕捉させる。酸素分圧は眼科用組成物中に溶存させたい酸素量により適宜調整されるが、通常、約40mmHg～約150mmHg程度が好ましい。

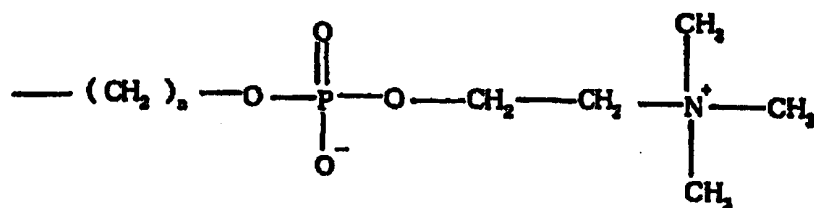
5 本発明組成物の酸素キャリアとしてのヘモグロビン等を内包する小胞体は、凍結して保存するのが好ましい。凍結保存に際しては、長期間安定に保存するため、例えば、糖やグリセロールを凍結保護剤として添加することが好ましい。また、長鎖アルキルをオリゴ糖にエステル結合したオリゴ糖脂質、又は長鎖アルキルをオリゴ糖鎖末端アノマー位にエーテル結合、アミド結合も  
10 しくはエステル結合した糖脂質は、小胞体の凝集や融合抑制効果を有するので、これらから選択される化合物を小胞体の安定化剤として添加し凍結保存を行うこともできる。

(C) 酸素キャリアがポルフィリン錯体である場合

15 本発明組成物中に酸素キャリアとして用いるポルフィリン錯体はヘモグロビンやミオグロビン中に存在する鉄(II)ポルフィリン錯体を、室温での安定性の向上等のために改良したものであり、式(4)：



〔式中、Rは水素又は置換基、Mは第4～5周期の遷移金属イオンを表す。又は遷移金属イオンが存在せずにN<sup>2</sup>及びN<sup>4</sup>で表される窒素原子に水素原子が結合している状態を示す。R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>18</sub>アルキル基、又は式(5)：



5 (式中、nはメチレン基数を示し、1～20の整数を表す。)

で表される置換基を表す。X及びYは遷移金属イオンの配位子を表す。〕  
で示される。

式(4)において、Mは、2価又は3価の鉄イオン、又は2価のコバルトイオンであることが好ましい。

10 式(4)で表されるポルフィリン錯体のうち、Mが2価の鉄イオン、X及びYが水素、R<sup>10</sup>がメチル基である5, 10, 15, 20-テトラキス(α, α, α, α-オ-ピバルアミドフェニル)ポルフィリン鉄(II)錯体は、軸塩基、例えば1-アルキルイミダゾール又は1-アルキル-2-メチルイミダゾールなどを共存させると、ベンゼン、トルエン、もしくはN,N-ジメチルホルムアミドなどの有

機溶媒中、室温において酸素分子と可逆的に結合しうる。本発明の眼科用組成物に適用するためには、上記(B)に記載の脂質小胞体に内包させることが好ましい。そうすることにより、この種のポルフィリン錯体は生理条件下(水相系、約pH7.4、約40°C以下)でも酸素との可逆的な結合能(酸素吸脱着能)を発揮し、本発明に係る酸素キャリアとして機能しうる。

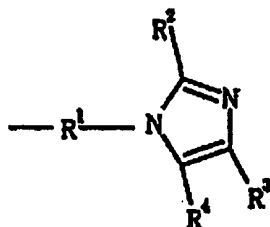
R<sup>10</sup>として式(5)で表される置換基を有し、リン脂質類似構造を持つポルフィリン錯体(4)は、リン脂質と共に水中に分散させると二分子膜の小胞体を形成する。この小胞体において、ポルフィリン錯体層は疎水層側に均一に分散した状態で包埋されるので、水性媒質中でも酸素吸脱着と可逆的に結合する能力を有し、本発明に係る酸素キャリアとして好ましい。なお、このリン脂質類似構造を持つポルフィリン錯体を、さらに脂質小胞体に内包させてもよい。脂質小胞体に内包させることに長時間にわたって安定に酸素吸脱着を繰り返すことが可能となる。

式(4)で表されるポルフィリン錯体のポルフィリン環の2位の置換基Rとしては、 $-R'-CHO$ 、 $-R'-COOH$ 、 $-R'-COO-R''$ 、 $-COO-R''$ 、 $-R'-NH_2$ 、 $-R'-SO_3H$ 、 $C_{6\sim 20}$ のアリール基、水酸基、ハロゲン、ホルミル基、カルボニル基、アミノ基、スルホン基、アジド基、オキシカルボニルクロニド、又はイミダゾール誘導体が挙げられる。ここで、R'又はR''は鎖状の脂肪族炭化水素基を表す。R'の炭素数は1~10、R''の炭素数1~20であるのが好ましい。R'とR''は同一であっても異なってもよい。また、鎖状の脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分岐状のいずれでもよく、飽和又は不飽和のいずれでもよい。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、1,1-ジメチルプロピル基、又は3-メチル-3-ブテニル基等のアルキル基;例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、又は2-ペンテニル基等のアルケニル基;例えば、エチニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、又は2-ブチニル基等のアルキニル基が挙げられる。また、2-ペンテン-4-ニルイル基等のように二重結合と三重結合が一つの置換基

の中に混在していても良い。R<sup>2</sup>は炭素数1~18の直鎖脂肪族炭化水素基が好ましい。また、該鎖状の脂肪族炭化水素基はハロゲンによって置換されていてもよい。その置換基の位置及び数は化学的に許容されるならば、特に限定されるものではない。

- 5 「C<sub>6~20</sub>のアリール基」とは、炭素数は6~20の芳香族炭化水素基であり、一部飽和されていてもよい。例えば、フェニル基、ベンジル基、ビフェニル基、インデニル基、ナフチル基、又はそれらの一部飽和体である例えば2,3-ジヒドロインデニル基もしくは1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基等があげられる。

- 10 置換基としてのイミダゾール誘導体は一般式(6)：



(式中、R<sup>1</sup>は、-OCONH-、-CONH-もしくは-NHCO-で中断されていてもよいC<sub>1~20</sub>のアルキレン基を表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>は、それぞれ同一もしくは異なって水素又はC<sub>1~6</sub>のアルキル基を表す。)

で示される。

- 15 イミダゾール誘導体は、上記したように、軸塩基としてポルフィリン錯体とは独立に組成物中に添加しうる。しかし、イミダゾール誘導体が過剰量存在すると、それ自身の薬理作用や毒性があらわれる恐れがあり、また、脂質小胞体に内包させる場合には、脂質小胞体の形態を不安定化させる要因となる恐れがある。従って、置換基として分子内に共有結合でイミダゾール誘導体
- 20 体を導入することにより、軸塩基の添加量を極力少なくすることができる。

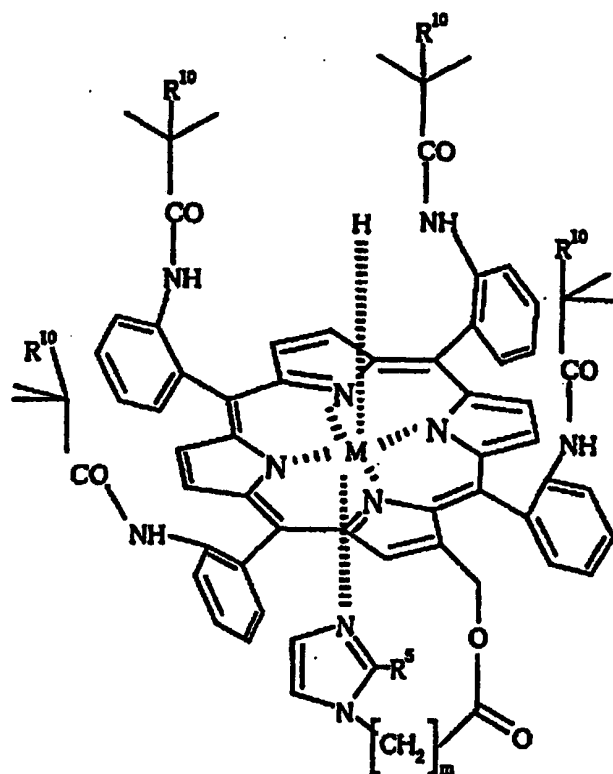
ポルフィリン環の2位に適当な置換基を導入して脂溶性の高い物質との共有結合を可能にすることができる。例えば、脂肪酸とのエステル又はアミド結合により、ポルフィリン錯体の脂溶性が高まるので、脂質小胞体の疎水領域に溶解しやすくなり、脂質小胞体に内包させることが容易になる。

- 25 式(4)で表されるポルフィリン錯体において、Mが十2価の金属である場合、



X及びYとして、通常は2個の水素が配位結合しているが、これらの配位子の1つ又は両方をイミダゾール誘導体で置換することにより、軸塩基の添加量を極限的に少なくすることができる等の利点がある。

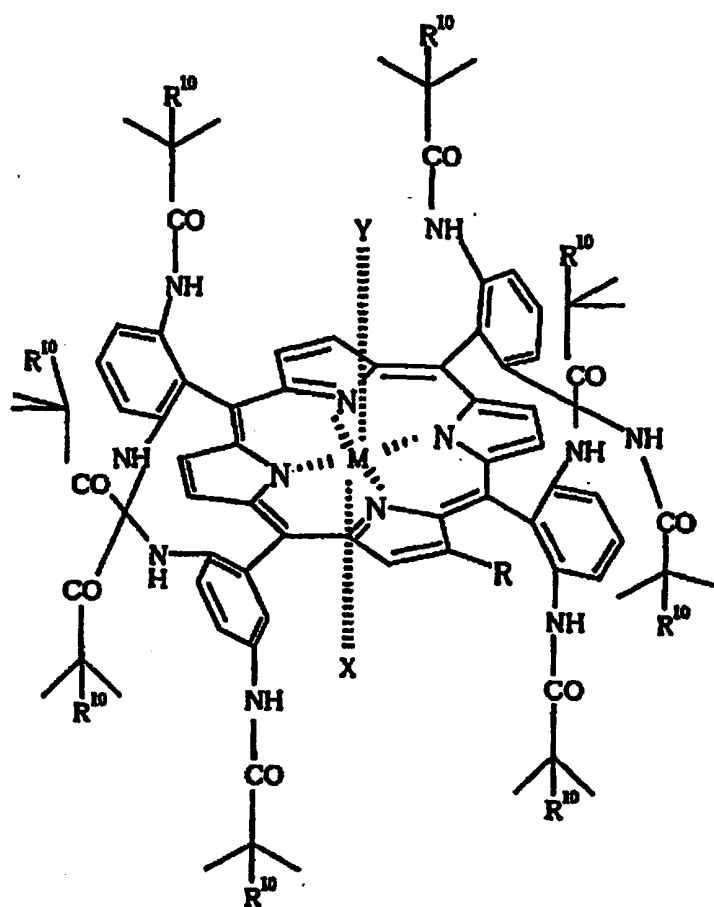
5 例えば、式(4)におけるポルフィリン環の中心にある遷移金属イオンMに配位子としてのイミダゾール誘導体を、ポルフィリン1モルに対して1モルの割合でエステル結合により結合させた、式(7)：



(式中、mは7～17の整数を表し、R<sup>5</sup>は水素又はメチル基を表す。M及びR<sup>10</sup>は前記定義に同じ。)

10 で表されるポルフィン錯体が挙げられる。この錯体は、軸塩基の添加量を極限的に少なくすることができる等の利点を有する。

また、ポルフィリン環の両面にかさ高い置換基を導入した、式(8)；



(式中、M、X、Y及びR<sup>10</sup>は前記定義に同じ。)

で表される化合物も用いることができる。この場合、環の片面のみにかさ高い置換基を有するポルフィリン錯体は $\mu$ -dioxo二重体を形成して酸素結合能を持たない鉄(III)ポルフィリン錯体へと酸化されてしまうので本発明の酸素キャリアとしては好ましくない。

さらに、式(7)及び(8)で表されるポルフィリン錯体を上記の脂質小胞体に内包させることもできる。

本発明における酸素キャリアとして用いられるポルフィリン錯体は、例えば、特開昭59-162924号公報に記載されている方法など公知の方法により製造することができる。

本発明に係る酸素キャリアとして用いるポルフィリン錯体としては、上記(4)、(7)又は(8)で表されるポルフィリン錯体以外にも、ヘモグロビンやミオグロビン中に存在する鉄(II)ポルフィリン錯体と類似の酸素吸脱着機能を

有する既知の合成鉄(II)ポルフィリン錯体(J. P. Collman, Accounts of Chemical Research, 1977, 10, 265; Basolo, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, *ibid*, 1975, 8, 384)であってよい。

5 本発明に係る酸素キャリアは、上記ポルフィリン錯体のポリマーであつてもよい。該ポリマーは、ポルフィリン錯体を公知又はそれに準じる方法で重合させることにより製造できる。

上記の各種ポルフィリン錯体又はそのポリマーを、当業者既知の眼科的に許容される溶媒、例えば、生理食塩水などに溶解し、酸素を高圧化で通気する等の公知又はそれに準ずる方法で酸素を捕捉させる。

10 このようにして製造される酸素供与物質を含有するエマルジョン又は溶液はそのまま本発明の眼科用組成物として使用してもよいが、更に所望により滅菌してもよいし、蒸留水もしくは生理的食塩水等で希釈してもよいし、下記する成分を更に添加してもよい。

#### (2) 酸素供与物質を含有しない眼科用組成物

15 本発明の酸素リッチな眼科用組成物は、溶存酸素濃度を増加させることにより酸素供与物質を用いずに、製造することができる。そのような方法には、酸素ガス雰囲気下で酸素を眼科用組成物に包含させる方法が挙げられ、具体的には、組成物に酸素をバブリングする方法、高圧酸素ガス雰囲気下で眼科用組成物中に酸素を溶存させる方法、高圧酸素ガス雰囲気下で眼科用組成物に酸素をバブリングする方法などを挙げることができる。ここで、高圧とは、  
20 約1.2~5気圧程度をいう。

また、酸素は、低温になるほど水への溶存量が多いことから、低温条件下で本発明の酸素リッチな眼科用組成物を製造することもできる。温度は約0℃~5℃程度が好ましい。低温下で上記の方法を実施してもよい。すなわち、  
25 低温・酸素ガス雰囲気下で直接眼科用組成物に酸素をバブリングする方法、又は低温で高圧酸素ガス雰囲気下、眼科用組成物中に酸素を溶存させる方法などである。得られた組成物を、所望により滅菌ろ過等の滅菌処理に付す。滅菌処理は空気雰囲気下、酸素雰囲気下のいずれでもよいが、後者の場合には、溶存酸素の減少が抑制されるので好ましい。

さらに、上記の(1)又は(2)の方法で得られた過剰量の溶存酸素を含有する組成物を最終的に、酸素透過性の容器に充填し、これを酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲すると共に、該容器と該包囲体との間に形成される空間を酸素ガスで置換し、密封することにより、調製時の溶存酸素の量がほぼ一定に維持されるか、場合により増加されている酸素リッチな眼科用組成物を得ることができる。

本発明の酸素リッチな眼科用組成物は、酸素含有量に悪影響がないことを条件として眼科用組成物が一般に含有している任意の成分を含有していても良い。例えば、無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子、活性酸素除去剤、組織賦活剤もしくは新陳代謝促進剤、角膜上皮層障害症治療剤もしくは角膜上皮層伸展促進剤、補酵素又は細胞分化促進剤を、当業界で通常用いられている割合で含有することができる。

無機塩類としては、例えば、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、又はリン酸二水素カリウムなどが挙げられる。

糖類としては、例えば、グルコース等の単糖類、ショ糖等の二糖類、又はデキストラン、シクロデキストリンもしくはヒアルロン酸等の多糖類等が挙げられる。

ビタミンとしては、例えば、ニコチン酸、ニコチンアミドジヌクレオチド(NAD)、フラビンアミドジヌクレオチド(FAD)、ビタミンD類(好ましくはビタミンD3)、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、ビタミンAアセテート、ビタミンEアセテート、又はパルミチン酸レチノールなどが挙げられる。

アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸、L-アスパラギン酸Mg・K、L-アスパラギン酸KもしくはL-アスパラギン酸Mg等のアスパラギン酸及びその塩、又はコンドロイチン硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

上皮細胞増殖因子としては、例えばタウリン(アミノエチルスルホン酸)が挙げられる。活性酸素除去剤としては、例えば、SOD又はSOD様活性物質が挙

げられる。組織賦活剤又は新陳代謝促進剤として、アスパラギン酸及びその塩などが挙げられる。

角膜上皮層障害症治療剤もしくは角膜上皮層伸展促進剤としては多糖類であるヒアルロン酸等が、生体のエネルギー源であるグルコース等が挙げられる。

補酵素として、例えばNAD又はFADなどのビタミン等が挙げられる。細胞分化促進剤として、例えばビタミンD類(好ましくはビタミンD3)等が挙げられる。

これらのうち、本発明の酸素リッチな眼科用組成物に加えるのに好ましいものは、無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子及び活性酸素除去剤であり、特に好ましい成分は、グルコース、ヒアルロン酸、ニコチンアミドジヌクレオチド(NAD)、フラビンアミドジヌクレオチド(FAD)、ビタミンD類、アスパラギン酸及びその塩、タウリン、SOD又はSOD様活性物質などである。

さらに、本発明の眼科用組成物には、その他の通常眼科用組成物に用いられる成分を通常の使用量で含有させることができる。例えば、必要に応じて以下の成分を含有していてもよい。

(a)例えば、エピネフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、硫酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン又は塩酸メチルエフェドリンなどの充血除去成分。

(b)例えば、メチル硫酸ネオスチグミン。

(c)例えば、グリチルリチン酸二カリウム、イプシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛、又は塩化リゾチームなどの抗炎症剤。

(d)例えば、塩酸ジフェンヒドラミン又はマレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン剤。

(e)例えば、塩化ベンザルコニウム又は塩化ベンゼトニウムなどの第四級アンモニウム塩型防腐剤;塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ドデシルグアニジン塩酸塩、もしくは6-アセトキシ-2,4-ジメチル

メタジオキサン等のグアニジン系防腐剤、又はクロブタノールなどの防腐剤。

(f) 例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はメチルセルロースなどの粘稠剤。

(g) 例えば、ホウ酸などの緩衝剤。

(h) 例えば、ホウ砂などのpH調節剤。

(i) 例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの溶解補助剤。

(j) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)又はその塩。

(k) カンフルやメントール等の清涼化成分。

本発明にかかる眼科用組成物は、PHが約4～9程度になるように調製することが好ましい。しかし、上記のごとく、酸素キャリアがヘモグロビン等である場合は、酸化を抑制するためにpH約6.5～9.0に維持することが好ましい。

本発明の酸素リッチな組成物は、密閉容器内で高い酸素含有量を維持することができるが、長期間（通常、1ヶ月～3年程度）、確実かつ安定的に角膜に酸素を供給するには、酸素量の経時的な減少を避けるために、上で定義した酸素不透過性容器又は酸素低透過性容器に収容することが好ましい。さらに上で定義した酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲して密封してもよい。場合によっては、酸素透過性容器に酸素リッチな眼科用組成物を入れ、さらに上で定義した酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲して密封してもよい。そうすることで有効な酸素濃度の維持がより確かになる。

いずれの場合でも、酸素リッチな眼科用組成物を容器に充填する場合、充填した容器の空隙を酸素置換するか、容器の空隙率が10%以下となるように充填することが好ましい。

また、酸素リッチな眼科用組成物又は常法に従って調製された眼科用組成物を収容した酸素透過性容器を酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲して密封するとともに、該容器と該包囲体との間に形成される空間容積を酸素ガスにより置換することにより、容易に酸素リッチな眼科用組成物

を製造し安全に保存することができる。即ち、包囲体中の酸素が酸素透過性容器内に浸透することにより、容器の空隙中の酸素分圧が高くなり、組成物中の溶存酸素量が増加する。また、組成物中の溶存酸素の減少が防止されるという点でも好都合である。

- 5      酸素透過性容器と酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体との空間に充填する酸素の量は密閉環境中、空間部の酸素雰囲気と眼科用組成物中の溶存酸素の間で所望の平衡状態が維持されるのに十分な量とする。好ましくは、空間容積の約50%以上を酸素ガスで置換するのが好適である。このように、容器周囲の空間の酸素雰囲気と眼科用組成物の溶存酸素との間で平衡状態が
- 10      達成されることから、長期間にわたって酸素溶存量が維持される。

容器を包囲体で包囲する場合、本発明に係る眼科用組成物は例えば、(1)酸素キャリアを含有した眼科用組成物又は通常的眼科用組成物を容器に充填する工程、(2)前記眼科用組成物に酸素を含有させる工程、(3)前記容器を密栓し、酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲する工程、(4)該

15      容器と包囲体との空間部に酸素を充填し、密封する工程等から製造される。

又は、(1)通常的眼科用組成物に酸素を含有させる工程、(2)(1)で製造された酸素リッチな眼科用組成物を容器に充填する方法、(3)前記容器を密栓し、酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲する工程、(4)該容器と包囲体との空間部に酸素を充填し、密封する工程等から製造される。

20      眼科用組成物を滅菌する工程は、第(1)～第(4)工程のいずれの工程の前もしくは後に設けてもよいが、前者の方法では第(2)工程の前、後者の方法では、第(1)工程の前が好ましい。また、滅菌を行った後は、無菌的な環境下で各工程を行うのが好ましい。さらに(3)において容器を密栓する工程の前に空隙部の酸素置換を行う工程を設けることが好ましい、

25      本発明においては、酸素リッチな組成物を酸素不透過性容器又は酸素低透過性容器に充填するのが特に好ましい。

組成物を収容する容器の形状、大きさ等には特に制限はないが、一般には長方形や円筒形であり、その内容量は一般的には約0.2mL程度から30mL程度の範囲が汎用され、本発明でもかかる容器を用いるのが好ましい。

特にブローフィルシールされた容器が密封性が高いため好ましい。特に高ガスバリア性素材を含有するブローフィルシール容器では、長期間酸素リッチな眼科用組成物を安定に保存できるため好ましい。

5 包囲体の形状、大きさ等は上記容器を収容できることを前提として特に制限されるものではない。また、包囲体と容器との空間部に酸素を充填させる場合、容器を包囲体に収容した後に、容器との間に酸素を封入できる十分な空間部を形成させ得る形状、大きさとするのが好ましく、一般には、上記プラスチック製容器の約1.2～2倍容量程度の大きさであるのが好ましい。

10 包囲体に収容する場合、本発明に係る酸素リッチな組成物は単位投与量を含有する各容器を包囲体で包囲することが好ましい。

本発明に係る酸素リッチな組成物の製造に際し、容器に充填するまでの工程及び容器に充填する工程は低温下又は酸素ガス雰囲気下で行うのが好ましい。また、滅菌後であれば、無菌的な環境下で容器への充填を行うのが好ましい。

15 本発明に係る眼科用組成物は、例えば、点眼剤、洗眼剤又はコンタクトレンズの装着剤などとして用いられるものである。本発明の眼科用組成物を点眼剤や洗眼剤として用いる場合、それらはハードコンタクトレンズやソフトコンタクトレンズ等のコンタクトレンズ装用の前又は後、又は装着中のいずれの時点でも用いることができる。

20 本発明の酸素リッチな眼科用組成物は、低酸素に伴う眼疾患、例えば、点状表面角膜症などの点状の障害、又は角膜血管新生、角膜上皮びらんもしくは急性角膜上皮浮腫などの面状の障害角膜上皮障害などの角膜上皮障害、その他、角膜浸潤もしくは角膜内皮障害等の予防又は治療に有用である。本発明の組成物は原因の如何に係わらず、上記の疾患に有効であるが、とりわけ、  
25 コンタクトレンズ使用者やコンピュータ使用者におけるドライアイに関連する眼科的疾患の予防または治療に有用と考えられる。なお、涙液の補助にも用いることができる。

以下に実施例を挙げ本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。



実施例1 点眼剤

	塩化ナトリウム	0.700g
	塩化カリウム	0.100g
	ホウ酸	1.000g
5	ホウ砂	0.200g
	エデト酸ナトリウム	0.050g
	ソルビン酸	0.1g
	0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
	0.1N塩酸	適量
10	滅菌精製水	適量
	全量	100ml

水80mlに徐々にエデト酸ナトリウムを溶解した。該エデト酸ナトリウム溶液に、ホウ酸及びホウ砂を溶解させた。次に、該溶液に塩化ナトリウム及び塩化カリウムを溶解させた。続いて、ソルビン酸を加え溶解し、0.1N水酸化ナトリウム水溶液及び0.1N塩酸でpHを約7.4に調整し、全量を100mlとした。その後、1atm、20℃で、酸素ガス雰囲気下、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを30分間行い、溶存酸素量を過飽和にした。さらに、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2 $\mu$ mの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器(ポリエチレンナフタレート製)に充填後、空隙部の酸素置換を行ってポリプロピレン製キャップで密栓し、さらにポリ塩化ビニリデンを主体とする複合フィルムの包囲体で被覆し、該容器と該包囲体の空間部の酸素置換を行い、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。20℃における溶存酸素量は40mg/Lで、飽和溶存酸素量の約4.5倍であった。

実施例2 点眼剤

実施例1と同様の成分、方法を用いて溶液を調製した。酸素ガス雰囲気下、1atm、20℃で酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを30分間行い、溶存酸素量を過飽和にした。さらに、空気雰囲気下で、孔径0.2 $\mu$ mの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器(ポリエチレンナフタレート製)に充填後、空隙部の酸素置換を行ってポリプロピレン製パッキン

グつきアルミ製スクリュウキャップで密栓し、本発明に係る点眼剤を得た。  
20℃における溶存酸素量は9mg/Lであった。

### 実施例3 点眼剤

5 実施例1と同様の成分、方法を用いて溶液を調製した。1atm、5℃で酸素ガス雰囲気下、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを30分間行い、溶存酸素量を過飽和にした。孔径0.2 $\mu$ mの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器(ポリエチレンテレフタレート製)に充填後、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。5℃における溶存酸素量は10mg/Lであった。

### 10 実施例4 点眼剤

実施例1と同様の成分、方法を用いて溶液を調製した。酸素ガス雰囲気下5atmで、5℃で、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを30分間行い、溶存酸素量を過飽和にした。該溶液を5℃、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2 $\mu$ mの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器(EVOH製)に充填後、実施例1と同様にして、本発明に係る点眼剤を得た。溶存酸素量は20℃で180mg/Lで、飽和溶存酸素量の約20倍であった。

### 15 実施例5 点眼剤

蒸留水60mlにグリセリン2.5g及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体(日光ケミカルズ株式会社製)1.5gを加え、65℃に加温し、溶解させた。

20 この溶液に、60℃に加温したフルオロカーボン(インナート・リキッドFC-75、ミネソタ・マイニング・エンド・マニファクチャリング・カンパニー製)20gを激しく攪拌しながら徐々に注入して粗乳化液を得た。

一方、水20mlに徐々にエデト酸ナトリウム0.05gを溶解した。該エデト酸ナトリウム溶液に、ホウ酸1.0g及びホウ砂0.2gを溶解させた。次に、該溶液に塩化ナトリウム0.7g及び塩化カリウム0.1gを溶解させた。さらに、ソルビン酸0.1gを加えて溶解し、0.1N水酸化ナトリウム水溶液及び0.1N塩酸でpHを約7.4に調整した。

上記の粗乳化液にこの溶液を加え、0.1N水酸化ナトリウム水溶液及び0.1N塩酸でpHを約7.4に調整した。次いで、全量が100mlになるように蒸留水を加

えた。この溶液を高圧乳化機(マントーガウリン乳化機)にて450atmの加圧下に5分間循環させて乳化した。次いで、1atmの圧力下、20℃で、酸素を該溶液に吹き込む酸素バブリングを行い、酸素キャリアであるインナート・リキッドFC-75(ミネソタ・マイニング・アンド・マニファクチュアリング・カンパニー製)に酸素を捕捉させた。捕捉した酸素量は15mg/Lであった。さらに、酸素ガス雰囲気下で、孔径0.2 $\mu$ mの酢酸セルロースフィルターを用いてろ過し、滅菌プラスチック容器(ポリエチレンナフタレート製)に充填後、ポリ塩化ビニリデンを主体とする複合フィルムの包囲体で被覆し、該容器と該包囲体の空間部の酸素置換を行い、ヒートシールして密閉し、本発明に係る点眼剤を得た。

#### 試験例 1 角膜浮腫抑制試験

ウサギ角膜に合わせたPMMA(polymethylmethacrylate)材質のコンタクトレンズを白色家兎に装着させた。30分毎に10回、実施例1~3で製造した点眼剤を点眼し、5時間後に角膜を摘出して切片を作成した。この切片をHE染色(ヘマトキシリンエオジン染色)して光学顕微鏡下で観察した。

一方、比較例として、30分毎に10回、生理食塩水を点眼し、上記と同様に角膜をHE染色して光学顕微鏡下で観察した。結果を図1、2に示す。図1に示すように生理食塩水を点眼した場合、角膜の実質部分に浮腫が観察されたのに対し、図2に示すように実施例1で製造した点眼剤を点眼した場合、ほとんど浮腫がみられなかった。また、実施例2又は3で製造した点眼剤の場合も実施例1と同様、ほとんど浮腫はみられなかった。

これらの結果は、本発明に係る眼科用組成物は、角膜の酸素不足に対し有効であり、酸素不足によって生じる角膜障害を予防、緩和又は治療することができることを示している。

#### 試験例 2 酸素含有眼科用組成物の保存試験

生理食塩水3Lを4℃に冷却し、圧縮酸素を30分間バブリングし、これを、ディスペンサーを用いて各容器に充填した。充填後、ガラス容器は、ポリプロピレン製パッキンを付けたアルミ製スクリューキャップをして密閉して、眼科用組成物を調製した。プラスチック容器は、口部を加熱圧着して密閉し

て、眼科用組成物を調製した。各組成物は20℃、湿度60%で保存し、各組成物中の20℃における溶存酸素量を経時的に測定した。結果を下記の表1に示す。プラスチック容器として、ポリエチレンテレフタレート (PET) 製容器、ポリエチレン (PE) 製容器、ポリエチレンナフタレート (PEN) 製容器、エチレン・ビニルアルコール重合体 (EVOH) 製容器を使用した。溶存酸素は、DOメーターB505(飯島電子工業製)を用いた。

表 1：溶存酸素量 (mg/L；空隙部の酸素置換なし)

	充填直後	1日	3日	7日	15日	30日
ガラス容器	19.20	19.12	19.08	19.03	19.11	19.22
EVOH製容器	19.18	19.61	19.05	18.82	16.05	15.40
PET製容器	19.61	19.56	19.03	18.13	16.13	15.21
PEN製容器	19.56	19.26	19.48	18.95	16.29	15.87
PE製容器	19.20	19.20	10.33	7.93	5.36	5.02

ガラス容器、EVOH製容器、PET製容器、PEN製容器は、充填後1～2日では溶存酸素量の低下が認められたが、その後、溶存酸素量は一定となり、30日後も20℃の飽和溶存酸素量 (8.84mg/L) の約2倍近い濃度を保持していた。一方、PE製容器では、7日後には20℃の飽和溶存酸素量以下となっていた。

上記と同様の方法で、調製・充填した後、容器中の空隙部の酸素置換を行ってから、密閉処理し、酸素置換済み眼科用組成物を調製した。

表 2：溶存酸素量 (mg/mL；空隙部の酸素置換あり)

	充填直後	1日	3日	7日	15日	30日	90日	300日
ガラス容器	19.32	20.18	20.03	19.88	20.13	20.06	20.03	20.10
EVOH製容器	19.21	19.87	18.96	19.45	19.38	19.19	19.10	19.20
PET製容器	19.33	20.89	20.17	19.66	19.07	19.04	19.02	19.00
PEN製容器	19.43	20.14	20.11	19.87	19.96	19.16	19.13	19.12
PE製容器	19.22	17.10	12.67	10.73	7.83	5.11	—	—

ガラス容器、EVOH製容器、PET製容器、PEN製容器では、溶存酸素量は30日後も充填時とほとんど変わらず、20℃の飽和溶存酸素量 (8.84mg/L) の約2

倍近い濃度を保持していた。一方、PE製容器では、15日後には20℃の飽和溶存酸素量以下となっていた。

### 試験例3 角膜膨潤に対する保護作用

5 閉瞼により惹起される角膜膨潤に対する保護効果を、ピント調節機能を指標に調べた。健常人のボランティア10名に対して試験を行った。洗眼用カップに試験液を5ml入れ、両眼を10秒間洗眼した後、閉瞼する。15分後に、  
10 両眼を開け、上記の判断基準に従い、ピント調節の状態を点眼前と比較する。比較後、続けて閉瞼する。点眼30分後に、両眼を開け、上記の判断基準に従い、ピント調節の状態を点眼前と比較する。6時間以上の間隔をあけた後に、  
15 対照液に対しても同様に試験を行った。

試験液：生理食塩水3Lを4℃に冷却し、圧縮酸素を30分間バブリングし、これをポリエチレンテレフタレート製容器（100ml容量）に充填し、試験液とした。試験前の溶存酸素量：19.5mg/L

15 対照液：生理食塩水をポリエチレンテレフタレート製容器（100ml容量）に充填して、調製した。試験前の溶存酸素量：5.4mg/L

判断基準：5＝点眼前と比べて、ピント調節に要する時間が短くなり、見えやすい。4＝点眼前と比べて、ピント調節に要する時間が少し短くなり、少し見えやすい。3＝点眼前と比べて、ピント調節に要する時間や見え方は変わらない。2＝点眼前と比べて、ピント調節に要する時間が少し長くなり、  
20 少し見えにくい。1＝点眼前と比べて、ピント調節に要する時間が長くなり、見えにくい。結果を表3に示す。

表 3

	点眼15分後	点眼30分後
試験液	2.8	2.5
対照液	2.1	1.1

### 産業上の利用可能性

25 本発明の酸素リッチな眼科用組成物により、角膜における酸素不足に起因する障害、疾病が本発明を予防、緩和又は治療することができる。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズの装着、コンピュータなどの使用な

どによるドライアイ等に代表される角膜の酸素不足と関連する疾患を有効に  
予防又は処置することが可能となる。

## 請 求 の 範 囲

1. 酸素の含有量が高められている眼科用組成物。
- 5 2. 酸素不足に起因する眼科的疾患を治療又は予防するに十分な量の溶存酸素及び/又は酸素供与物質を含有する請求項1記載の眼科用組成物。
3. 溶存している酸素及び/又は酸素供与物質中の酸素量が、眼科用組成物1L当たり10mg以上であることを特徴とする請求項2に記載の眼科用組成物。
4. 溶存している酸素及び/又は酸素供与物質中の酸素量が、1気圧、20℃で眼科用組成物1L当たり8.84mg以上であることを特徴とする請求項1又は2に記載の眼科用組成物。
- 10 5. 1気圧の空気存在下における飽和溶存酸素濃度の90%以上の酸素を含有することを特徴とする請求項1又は2に記載の眼科用組成物。
6. 点眼剤、洗眼剤又はコンタクトレンズの装着剤である請求項1～5のいずれかに記載の眼科用組成物。
- 15 7. 酸素供与物質が酸素を捕捉した酸素キャリアであることを特徴とする請求項2～6のいずれかに記載の眼科用組成物。
8. 酸素キャリアがフルオロカーボンである請求項7に記載の眼科用組成物。
9. 酸素キャリアが(a)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(b)修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、(c)ポルフィリン錯体もしくはそのポリマー、及び(d)ヘモグロビンもしくはそのポリマー、修飾ヘモグロビンもしくはそのポリマー、又はポルフィリン錯体もしくはそのポリマーを内包する脂質小胞体からなる群から選ばれる一以上の物質である請求項7に記載の眼科用組成物。
- 20 10. さらに無機塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸、上皮細胞増殖因子及び活性酸素除去剤からなる群から選ばれる少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の眼科用組成物。
- 25 11. 酸素不透過性容器又は酸素低透過性容器に保存されている請求項1～10のいずれかに記載の眼科用組成物。

12. 酸素透過性容器に収容され、さらに酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体で包囲されていることを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の眼科用組成物。

5 13. さらに、容器と包囲体の間に形成された空間が酸素により置換されていることを特徴とする請求項12に記載の眼科用組成物。

14. 酸素不透過性容器、酸素低透過性容器、酸素不透過性包囲体又は酸素低透過性包囲体が、エチレンービニルアルコール共重合体、ポリエチレンナフタレート、ポリエチレンテレフタレートからなる群から選ばれる少なくとも1種を含有することを特徴とする請求項11～13に記載の眼科用組成物。

10 15. 単位投与量容器包装である請求項11～14に記載の眼科用組成物。

16. 点状表面角膜症、角膜血管新生、角膜上皮びらん、急性角膜上皮浮腫、角膜浸潤又は角膜内皮障害の予防又は治療用の請求項1～15のいずれかに記載の眼科用組成物。

17. 請求項1に記載の眼科用組成物製造用の酸素キャリア。



1 / 1

図 1

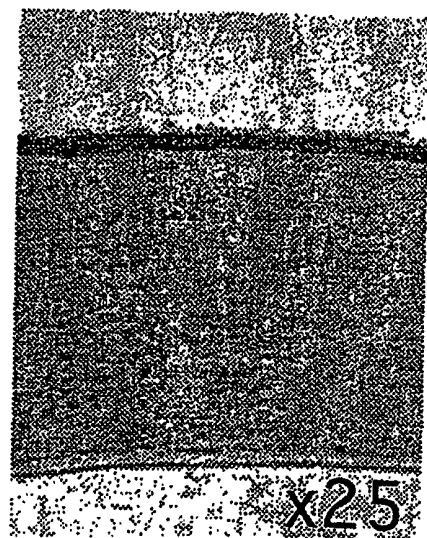
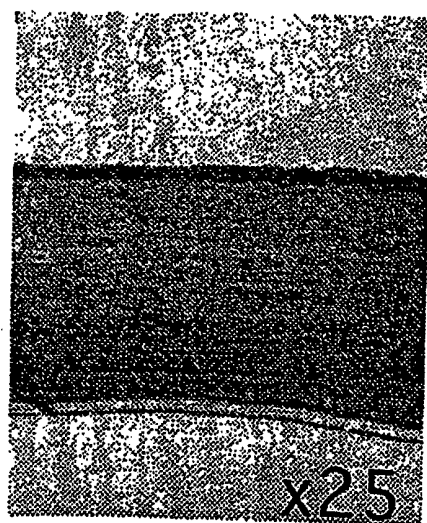


図 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05542

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02, G02C7/04, 13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02, G02C7/04, 13/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 254413 A2 (MATSUO, Yoshiaki), 27 January, 1988 (27.01.88), Claims 17, 18 & JP 63-112521 A	1-6, 10-16
X	EP 89815 A1 (Haladt, Sterling Joel), 28 September, 1983 (28.09.83), Full text	1-8, 10-17
Y	& JP 58-219125 A & US 4452818 A	9
Y	WO 96/3426 A1 (Duke University), 08 February, 1996 (08.02.96), page 2, line 3; page 4, line 25 & JP 10-503489 A	9
Y	JP 2000-175595 A (T. FURUYA), 27 June, 2000 (27.06.00), Par. Nos. [0013], [0028] (Family: none)	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 September, 2001 (19.09.01)

Date of mailing of the international search report  
02 October, 2001 (02.10.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05542

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02, G02C7/04, 13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02, G02C7/04, 13/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 254413 A2 (MATSUO, Yoshiaki), 27 January, 1988 (27.01.88), Claims 17, 18 & JP 63-112521 A	1-6, 10-16
X	EP 89815 A1 (Haldt, Sterling Joel), 28 September, 1983 (28.09.83), Full text & JP 58-219125 A & US 4452818 A	1-8, 10-17
Y	WO 96/3426 A1 (Duke University), 08 February, 1996 (08.02.96), page 2, line 3; page 4, line 25 & JP 10-503489 A	9
Y	JP 2000-175595 A (T. FURUYA), 27 June, 2000 (27.06.00), Par. Nos. [0013], [0028] (Family: none)	9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "B" earlier document but published on or after the international filing date  
 "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 September, 2001 (19.09.01)Date of mailing of the international search report  
02 October, 2001 (02.10.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02,  
G02C7/04, 13/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K33/00, 31/02, 31/409, 9/08, 47/02,  
G02C7/04, 13/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 254413 A2 (Matsuo, Yoshiaki) 27. 1月. 1988 (27. 01. 88) CLAIMS 17, 18 & JP 63-112521 A	1-6, 10-16
X	EP 89815 A1 (Halldt, Sterling Joel) 28. 9月. 1983 (28. 09. 83)	1-8, 10-17
Y 全文	& JP 58-219125 A & US 4452818 A	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 09. 01

国際調査報告の発送日

02.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/3426 A1 (Duke University) 8. 2月. 1996 (08. 02. 96) page 2 line 3, page 4 line 25. & JP 10-503489 A	9
Y	JP 2000-175595 A (古谷 雄啓) 27. 6月. 2000 (27. 06. 00) 第【0013】段落, 第【0028】段落 (ファミリーなし)	9